

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 7 月 15 日 (15.07.2004)

PCT

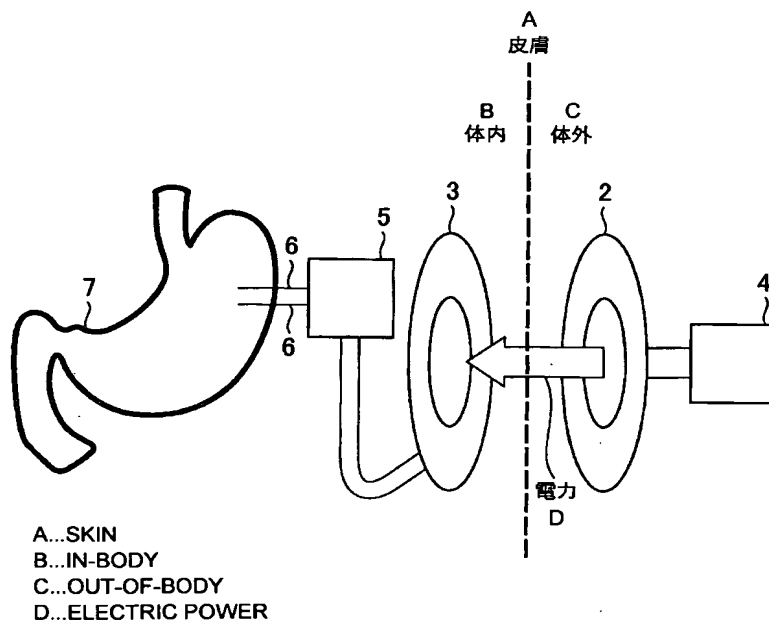
(10) 国際公開番号
WO 2004/058349 A1

- (51) 国際特許分類: A61N 1/36
(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/016065
(22) 国際出願日: 2003 年 12 月 16 日 (16.12.2003)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ:
特願 2002-373975
2002 年 12 月 25 日 (25.12.2002) JP
(71) 出願人 および
(72) 発明者: 黒川 良望 (KUROKAWA, Yoshimochi) [JP/JP];
〒980-8574 宮城県 仙台市 青葉区星陵町 1-1 東北大学医学部内 Miyagi (JP).
(73) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安斎 実 (AN-ZAI, Minoru) [JP/JP]; 〒980-8574 宮城県 仙台市 青葉区星陵町 1-1 東北大学医学部内 Miyagi (JP).
(74) 代理人: 野村 健一, 外 (NOMURA, Kenichi et al.); 〒221-0835 神奈川県 横浜市 神奈川区鶴屋町 3 丁目 30 番の 1 農機舎 4 階 Kanagawa (JP).
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

[続葉有]

(54) Title: DEVICE FOR ELECTRICALLY STIMULATING STOMACH

(54) 発明の名称: 胃電気刺激装置



(57) Abstract: A device for electrically stimulating a stomach includes an oscillator (1) arranged outside a human body, an out-of-body coil (2) connected to the oscillator, an in-body coil (3) for receiving electric power from the out-of-body coil through power transmission via a skin, a waveform shaping circuit (4) connected to the in-body coil, and an electrode (5) arranged in contact with the stomach wall and connected to the waveform shaping circuit. This device for electrically stimulating stomach causes little load on a user and can also apply a long-pulse stimulus.

(57) 要約: (1) 体外に配置される発振器、(2) 前記発振器に接続する体外コイル、(3) 体内に埋め込まれ、前記体外コイルから経皮的電力伝達により電力を受け取る体内コイル、(4) 前記体内コイルに接続する波形整形回路、及び (5) 胃壁に接する状態で配置され、

[続葉有]



SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特
許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッ
パ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

胃電気刺激装置

技術分野

本発明は、ガストロパレーシス患者等の治療に用いる胃電気刺激装置に関する。この装置は、迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対する治療装置として特に有用である。

背景技術

ガストロパレーシス(gastroparesis:胃不全麻痺、胃内容停滞症などさまざまな訳語が提唱されているがここではガストロパレーシスとする)は、嘔気、嘔吐、腹部膨満等の症状を呈し、胃内容排出遅延を来す胃の慢性的な機能異常である(Hornbuckle K, Barnett J L (2000) J Clin Gastroenterol, 30, 117-124)。ガストロパレーシスには、迷走神経の切断や糖尿病が原因となって起こるもののほか、原因が明らかでないもの(特発性ガストロパレーシス)もある。ガストロパレーシスは、様々な病態が複雑に関わり合っているが、リズム障害の増加、スパイク・バーストの発生頻度の減少など胃筋電活性(gastric myoelectrical activity, GMA)の異常が深く関与していると言われている(Chen J, McCallum RW (1992) Am J Gastroenterol, 87, 477-482)。近年、薬剤抵抗性の難治性のガストロパレーシスに対する治療手段として、胃電気刺激が注目されており、米国を中心に幾つか特許出願も行われている(特許文献1及び特許文献2参照)。

しかし、これまでに使用されてきた胃電気刺激に関する装置は、多くの埋め込み型ペースメーカーと同様に刺激波形を生成する回路と電源である電池を体内に埋め込むものであるため、電池交換のための再手術が必要である。胃電気刺激の主な対象患者は高齢者であり、定期的な手術が必要なこのような装置は、患者にとって大きな負担となる。

また、胃電気刺激には、長パルス刺激(long pulse stimulation, LPS)と短パルス刺激(short pulse stimulation, SPS)の2種類の刺激があり、前者は内

因性胃徐波周波数 (intrinsic gastric slow wave frequency、IGF) に近い周波数で 300ms 以上のパルス幅の刺激であり (Bellahsene B E, Lind C D, Schirmer B D, et al. (1992) Am J Physiol, 262,G826-834、Forster J, Sarosiek I, Delcore R, et al. (2001) Am J Surg, 182,676-681、G.EMS Study Group. (1996) Gastroenterology, 110,A668、Eagon JC, Kelly KA (1995) Neurogastroenterol Motil, 7,39-45)、後者は内因性胃徐波周波数の約 4 倍の周波数で 1ms 以下のパルス幅の刺激である (Familoni BO, Abell TL, Nemoto D, et al. (1997) Dig Dis Sci, 42,892-897)。両者ともガストロパレーシスに対し一定の改善効果が確認されているが、長パルス刺激を付与するタイプの装置は実際にはほとんど採用されていない。これは、長パルス刺激は、短パルス刺激の約 1000 倍の電力を消費するため、上述した電池埋め込み型の装置では、十分な電力が確保できないからである。

上述した電池切れによる再手術や長パルス刺激における電力不足の問題は、刺激波形を生成する回路のみを体内に埋め込み、電源を体外に設け、導線を介して電力を供給することにより解決できる。しかし、これでは、皮膚に導線を貫通させることになり、その貫通部より細菌等の感染のおそれが生じる。

〔特許文献 1〕 特許第 2710864 号明細書

〔特許文献 2〕 米国特許第 6115635 号明細書

以上のように、従来の胃電気刺激装置は、患者に対し大きな負担を強いるものであり、また、長パルス刺激を付与することは事実上不可能であった。

本発明は、以上のような技術的背景の下になされたものであり、患者に対する負担が少なく、また、長パルス刺激の付与も可能な胃電気刺激装置を提供することを目的とする。

【発明の開示】

本発明者は、上記課題を解決するため鋭意検討を重ねた結果、経皮的電力伝達システムによって体内に埋め込まれた装置に電力を供給することにより、電池交換のための再手術を不要とし、また、長パルス刺激の長期的な付与も可能になることを見出した。また、本発明者は、長パルス刺激が、迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対する治療手段として非常に有効であることも見出

した。本発明は、以上のような知見を基に完成されたものである。

即ち、本発明は、以下の（Ａ）～（Ｄ）を含む。

（Ａ）（１）体外に配置される発振器、（２）前記発振器に接続する体外コイル、（３）体内に埋め込まれ、前記体外コイルから経皮的電力伝達により電力を受け取る体内コイル、（４）前記体内コイルに接続する波形整形回路、及び（５）胃壁に接する状態で配置され、前記波形整形回路に接続する電極を有する、胃電気刺激装置。

（Ｂ）迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対して用いる、（Ａ）記載の胃電気刺激装置。

（Ｃ）迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対し、長パルス刺激を付与することを特徴とするガストロパレーシスの治療方法。

（Ｄ）長パルス刺激が、振幅 4mA 、パルス幅 300ms 、周波数 $0.03\sim 0.06\text{Hz}$ の方形波の電気刺激であることを特徴とする（Ｃ）記載のガストロパレーシスの治療方法。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の胃刺激装置は、発振器、体外コイル、体内コイル、波形整形回路、及び電極を有するものである。

発振器は、胃に対し有効な刺激を与えられる得る電流を生じさせることのできるものであれば特に限定されない。

体外コイルは、体内コイルに電力を送ることのできるものであれば特に限定されない。また、体内コイルも、体外コイルからの電力を受け取ることのできるものであれば特に限定されない。

コイルの形状は、例えば、外径 $25\sim 35\text{mm}$ 、内径 $0\sim 20\text{mm}$ 、厚み $0.4\sim 0.6\text{mm}$ 程度の平面コイルとすることができ、これに限定されるわけではない。線材は、 0.1mm 程度の銅線を使用することができる。また、コイルの巻き数は、 $250\sim 400$ とすることができ、これに限定されるわけではない。コイルの表面は防水等のためシリコン等で被覆することが好ましい。体外コイルと体内コイルは、同一の形状であってもよく、また、異なるものであってもよい。コイル間の電力伝達の効率化を図るために、コイル近傍にフェライトを設置してもよい。フェライトの形状及び設置位置は、電力伝達を効率化できるのであれば特に限定されず、

例えば、図 1 に示すように、円盤状のフェライト 1 を、体外コイル 2 及び体内コイル 3 の中央部と、体外コイル 2 の皮膚と反対側に設置することができる。

波形整形回路は、入力される正弦波などをパルス波（特に方形波）に整形できるものであればどのようなものでもよい。

電極は、胃に対し有効な電気刺激を付与できるものであればどのようなものでもよく、例えば、心臓ペースング用の電極を使用することができる。

次に、本発明の胃刺激装置を図 2 を用いて説明する。発振器 4 から体外コイル 2 に正弦波電流を流すことにより、コイル間の電磁誘導により、体内コイル 3 に正弦波電流が生じる。この正弦波電流は、波形整形回路 5 によりパルス電流に変換され、このパルス電流が電極 6 を介して、胃 7 に電気刺激を与える。

本発明の胃刺激装置は、ガストロパレーシスなどの疾患の治療に使用することができる。治療に先立ち、予め体内コイル、波形整形回路、胃刺激用電極を体内に埋め込んでおく。体内コイル及び波形整形回路の埋め込み部位は特に限定されないが、通常、前胸部あるいは上腹部の皮下が好ましい。胃刺激用電極は、胃壁に接する状態で配置し、通常、胃の体上部大弯前壁に配置する。また、電極間の距離は、5～10mm 程度とするのが好ましい。

治療は、発振器から正弦電流を流し、体外コイルを、患者の体内コイルの埋め込まれて部位に近づけることにより行う。発振器から流す正弦電流の周波数、振幅は、胃に対し有効な電気刺激（長パルス刺激や短パルス刺激）になるように適宜決めればよいが、通常、長パルス刺激を与える場合には、周波数を 0.03～0.06Hz、振幅を 4～6mA とし、短パルス刺激を与える場合には、周波数を 0.12～0.24Hz、振幅を 2～4mA とする。

本発明の胃刺激装置は、長パルス刺激の付与に適している。また、後述するように、迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対しては、長パルス刺激が有効である。従って、本発明の胃刺激装置は、迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対する治療装置として特に有用である。

図面の簡単な説明

第 1 図は、体外コイル及び体内コイルに対するフェライトの設置位置を示す図

である。

第2図は、本発明の胃刺激装置を模式的に表した図である。

第3図は、実施例で使用した電極及び各種機器の配置図である。

第4図は、経皮的電力伝達システムのブロック図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により更に詳細に説明する。

1. 実験方法

(1) 電極の埋込み

実験には6頭の雌のビーグル犬(体重8~9.5kg)を用いた。電極埋込みの手術は、12時間以上絶食後、全身麻酔下に行った。麻酔薬はケタミン 20mg/kgを導入時に静脈内投与し、気管内挿管を行い、人工呼吸器で呼吸管理を行った。麻酔の維持は吸入麻酔薬イソフラン約2%で行った。上腹部正中切開で開腹し、4対の28ゲージのステンレス製の心臓ペースティング用ワイヤー(A&E Medical Farmingdale)を胃の漿膜側から、前壁大弯側の固有筋層に埋め込んだ。対となる電極間の距離は1cmとし、口側からch1(61)、ch2(62)、ch3(63)、ch4(64)と並んだ4対の電極は4cm間隔で、最も肛門側の電極は幽門輪から2cmの距離とした。また、収縮力測定のため圧センサーであるフォース・トランスデューサー8(Star Medical)を幽門輪から4cmの前壁の漿膜に逢着した。テフロンコーティングされた導線を上腹部腹側から腹腔外に導出し、さらに皮下を通して右胸部から体外へ導出した(図3)。

迷走神経存在下の実験が終了した後、迷走神経切断手術を行った。麻酔は初回手術と同様の方法で行い、上腹部正中切開にて開腹し、横隔膜直下で腹部食道周囲に存在する迷走神経全幹9を約2cmにわたり切除した(図3、切断部位:9A)。

(2) 電気刺激

手術から完全に回復したと判断した術後7日目以降から実験を開始した。同一の個体に対しては、2日以上の間隔をあけて実験を行った。12時間以上絶食後、400g、340Kcalのドッグフード(牛肉、野菜等を含むウェットフード)を摂取させ、30分後から測定を開始した。最初の30分はベースラインの胃筋電活性およ

び収縮力を測定し、その後コントロール群では刺激なしで 30 分間、胃電気刺激群では電気刺激を行い 30 分間同様の計測を行った。実験は全て意識下に行った。

最も口側の電極を刺激装置 10 (DPS-1200D, Dia Medical System) に接続し、方形波による電気刺激を行った (図 3)。刺激条件は、長パルス刺激では、周波数を内因性胃徐波周波数の 1.1 倍、パルス幅を 550ms、パルス振幅を 4mA とした。また、短パルス刺激では、周波数を 20cpm、パルス幅を 0.3ms、パルス振幅を 2mA とした。

胃筋電活性及び収縮力の測定は、迷走神経切断前後で、それぞれコントロール、長パルス刺激付与、短パルス刺激付与の 3 条件で行った。また、これらに加え、経皮的電力伝達システムを利用した装置を用いて、迷走神経切断後、長パルス刺激付与条件での胃筋電活性及び収縮力を測定した。

(3) データ解析

(A) 胃筋電活性の記録

胃筋電活性の記録は、体外に導出した記録用電極をマルチ・チャンネル・レコーダー 11 (Acknowledge, Biopac Systems) に接続して行った (図 3)。記録波形はパーソナルコンピューター 12 のモニターに映し出し、同時にハードディスクに保存した (図 3)。ローカットオフ周波数を 0.05 Hz、ハイカットオフ周波数を 35 Hz と設定し、徐波の解析の際、ソフトウェアで 1Hz のローパスフィルター 15 をかけ、4Hz にリサンプリングした。

胃筋電活性はランニング・スペクトル解析を行い、次の二つのパラメーターで解析を行った。

① 正常徐波率 (percentage of normal slow waves, NSW)

正常のイヌの胃の徐波は 3.5~7cpm であるとされている。胃筋電活性の記録データを 1 分毎に区切り、各々のランニング・スペクトルの強度が最大となる周波数 (卓越周波数) の値が 3.5~7cpm に存在すれば「正常徐波」とし、観察時間中における正常徐波の割合を正常徐波率と定義した。正常徐波率は胃筋電活性の規則性を反映しているパラメーターである。

② 徐波共役率 (percentage of slow wave coupling)

異なる 2 つのチャンネル間の一分毎の卓越周波数の差が 0.5cpm 未満である時、

2つのチャンネルの徐波は「共役」しているとし、観察期間中に共役している割合を徐波共役率と定義した。徐波共役率は徐波の口側から肛門側への伝達を反映しているパラメーターである。

(B) 収縮力の記録

収縮力の記録も胃筋電活性と同様に、フォース・トランデューサーをマルチ・チャンネル・レコーダー(Acknowledge, Biopac Systems)に接続して行った。同様のフィルタリングの後、20Hzを1Hzにリサンプリングし、記録波形の曲線下面積(area under the curve、AUC)を計算し、単位時間当りの曲線下面積で収縮力を評価した。

胃電気刺激の効果を評価するために、上記のパラメーターについて、ベースラインからの変化率で評価した。即ち、変数Xにおける変化率を ΔX とし、ベースライン、電気刺激時における値をそれぞれX1、X2とすると、 $\Delta X = X2/X1$ と定義し、それぞれの群における変化率 ΔX の値を評価の対象とした。

(4) 経皮的電力伝達システム

経皮的電力伝達システムに使用したコイルは、直径0.1mmの銅線を多層巻きにしたもので、接触面の外側に、Mn-Cu-Znによる磁性体材料(フェライト)が用いられている。体外コイル及び体内コイルの外寸は縦42mm、横32mm、厚さ6mmである。

経皮的電力伝達システムを用いた電気刺激の実験を行う前に、体内コイルを埋め込む手術を行った。左胸部の皮下にポケットを作製し、体内コイルを埋め込み固定した。

経皮的電力伝達システムのブロック図は図4に示すとおりである。発振器13(株式会社エヌエフ回路設計ブロック、WAVE FACTORY 1946 MULTIFUNCTION SYNTHESIZER)から発生した電流から長パルス刺激の刺激波形を生成するために、刺激周期やパルス幅に対応した100kHzの正弦波バースト波形を体外コイル2の入力とし、体外コイル2の誘起電圧を波形整形回路5に通して正弦波から方形波へ整形した。また、電気刺激した際に、胃に埋め込まれた電極6に流れる電流量を計測するために、電極6の配線を一度体外に出しシャント抵抗14を挟み再び体内に戻した。このシャント抵抗14の両端に誘起し

た電圧を増幅し電流値を測定した。シャント抵抗から胃筋層までの電極部分はステンレス線を用いており、それ以外では銅線を用いた。

電気刺激の際は、発生した電流が周波数 $IGF \times 1.1$ 、パルス幅 550ms、測定電流 4mA になるように発振器で電圧を調整した。また、測定中は発生した刺激波形をオシロスコープでリアルタイムに観察した。

(5) 統計学的解析

統計学的解析は、3 群間の解析において、まず反復測定分散分析(ANOVA)を用いて行い、有意な差があったものに対し、Fisher's PLSD 法にて多重比較検定を行った。それぞれ $p < 0.05$ で有意差ありとした。また、測定値は全て(平均±標準偏差)で表記した。

2. 実験結果

全てのイヌは刺激中、嘔吐等の外見上の変化はみられなかった。

長パルス刺激において、同調させることができない場合は、振幅を 6mA に変更し刺激を行ったところ、全ての実験で 5 分以内に徐波を同調させる事が可能であった。また、胃電気刺激によるアーチファクトが刺激用チャンネルに近い ch2 に混入したため、ch3、ch4 のみの解析を行った。迷走神経切断後、全てのイヌで 2 回以上の嘔吐を確認しており、術後 1 ヶ月で平均 1.3kg の体重減少が認められた。

(1) 迷走神経切断前の長パルス刺激、短パルス刺激の効果

迷走神経切断前の収縮力は、曲線下面積の変化率がコントロール群で 0.93 ± 0.20 であるのに対し、長パルス刺激群は 0.79 ± 0.23 、短パルス刺激群は 1.45 ± 0.62 と短パルス刺激群で有意に増加していた。また、正常徐波率の変化率はコントロール群 0.92 ± 0.18 、長パルス刺激群 1.24 ± 0.78 、短パルス刺激群 0.95 ± 0.20 、徐波共役率の変化率はコントロール群 0.92 ± 0.23 、長パルス刺激群 1.06 ± 0.71 、短パルス刺激群 1.36 ± 0.46 と ANOVA で有意な差はみられなかった。

(2) 迷走神経切断後の長パルス刺激、短パルス刺激の効果

迷走神経切断後の収縮力は、曲線下面積の変化率がコントロール群 1.00 ± 0.22 、長パルス刺激群 1.23 ± 0.22 、短パルス刺激群 0.96 ± 0.09 と長パルス刺激が増加傾向にあったが、ANOVA では $P=0.08$ と有意な差は認められなかった。また、正

常徐波率の変化率はコントロール群 0.96 ± 0.07 、長パルス刺激群 1.31 ± 0.39 、短パルス刺激群 0.93 ± 0.10 と長パルス刺激群が他に比べ有意に増加していた。徐波共役率の変化率はコントロール群 1.02 ± 0.13 、長パルス刺激群 1.42 ± 0.31 、短パルス刺激群 1.08 ± 0.46 と長パルス刺激が増加傾向にあったが、ANOVA では $P=0.14$ と有意な差は認められなかった。

(3) 経皮的電力伝達システムによる胃電気刺激の効果

迷走神経切断後の長パルス刺激について従来の刺激装置による胃電気刺激と経皮的電力伝達システムを用いた胃電気刺激をコントロール群と比較した。収縮力は、曲線下面積の変化率がコントロール群 1.00 ± 0.22 、従来装置群 1.23 ± 0.22 、経皮的電力伝達システム装置群 1.11 ± 0.47 と ANOVA で有意な差は認められなかった。また、正常徐波率の変化率はコントロール群 0.96 ± 0.07 、従来装置群 1.31 ± 0.39 、経皮的電力伝達システム装置群 1.39 ± 0.40 であり、従来装置群、経皮的電力伝達システム装置群がコントロール群に比べ有意に増加しており、さらに従来装置群と経皮的電力伝達システム装置群の間には有意差はなかった。徐波共役率の変化率は、コントロール群 1.02 ± 0.13 、従来装置群 1.42 ± 0.31 に対し、経皮的電力伝達システム装置群は、 1.63 ± 0.57 とコントロール群に対して有意に増加しており、従来装置群とは有意差は認められなかった。

本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特許出願、特願 2002-373975 号の明細書および／または図面に記載されている内容を包含する。また、本発明で引用したすべての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

産業上の利用可能性

本発明の胃電気刺激装置は、ガストロパレーシスなどの治療に有用である。また、迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者の治療には長パルス刺激が有効であるが、本発明の装置は、この長パルス刺激を長時間付与し続けることが可能である。従って、本発明の装置は、迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対する治療装置として特に有用である。

請 求 の 範 囲

1. (1) 体外に配置される発振器、(2) 前記発振器に接続する体外コイル、(3) 体内に埋め込まれ、前記体外コイルから経皮的電力伝達により電力を受け取る体内コイル、(4) 前記体内コイルに接続する波形整形回路、及び(5) 胃壁に接する状態で配置され、前記波形整形回路に接続する電極を有する、胃電気刺激装置。
2. 迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対して用いる、請求項1記載の胃電気刺激装置。
3. 迷走神経が切断されているガストロパレーシス患者に対し、長パルス刺激を付与することを特徴とするガストロパレーシスの治療方法。
4. 長パルス刺激が、振幅 4mA、パルス幅 300ms、周波数 0.03~0.06Hz の方形波の電気刺激であることを特徴とする請求項3記載のガストロパレーシスの治療方法。

図 1

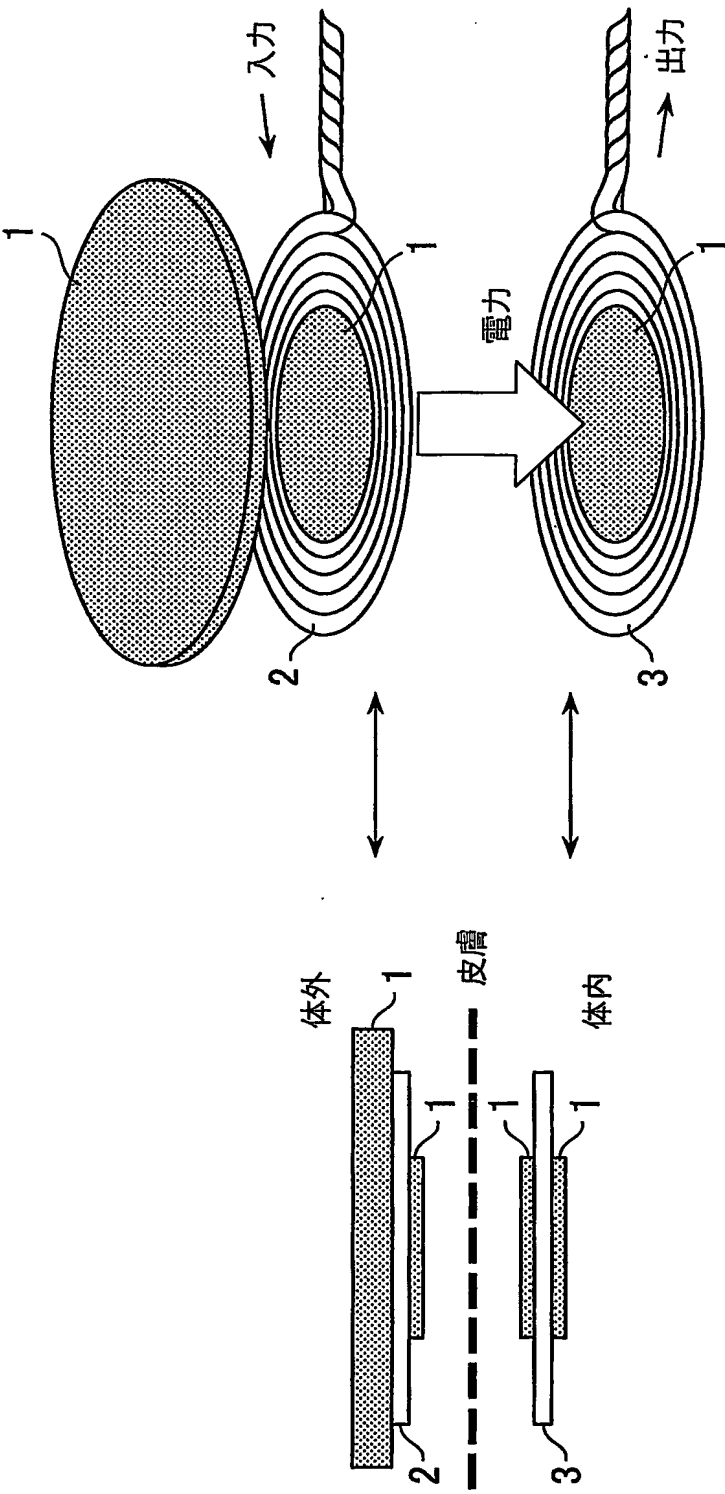


図 2

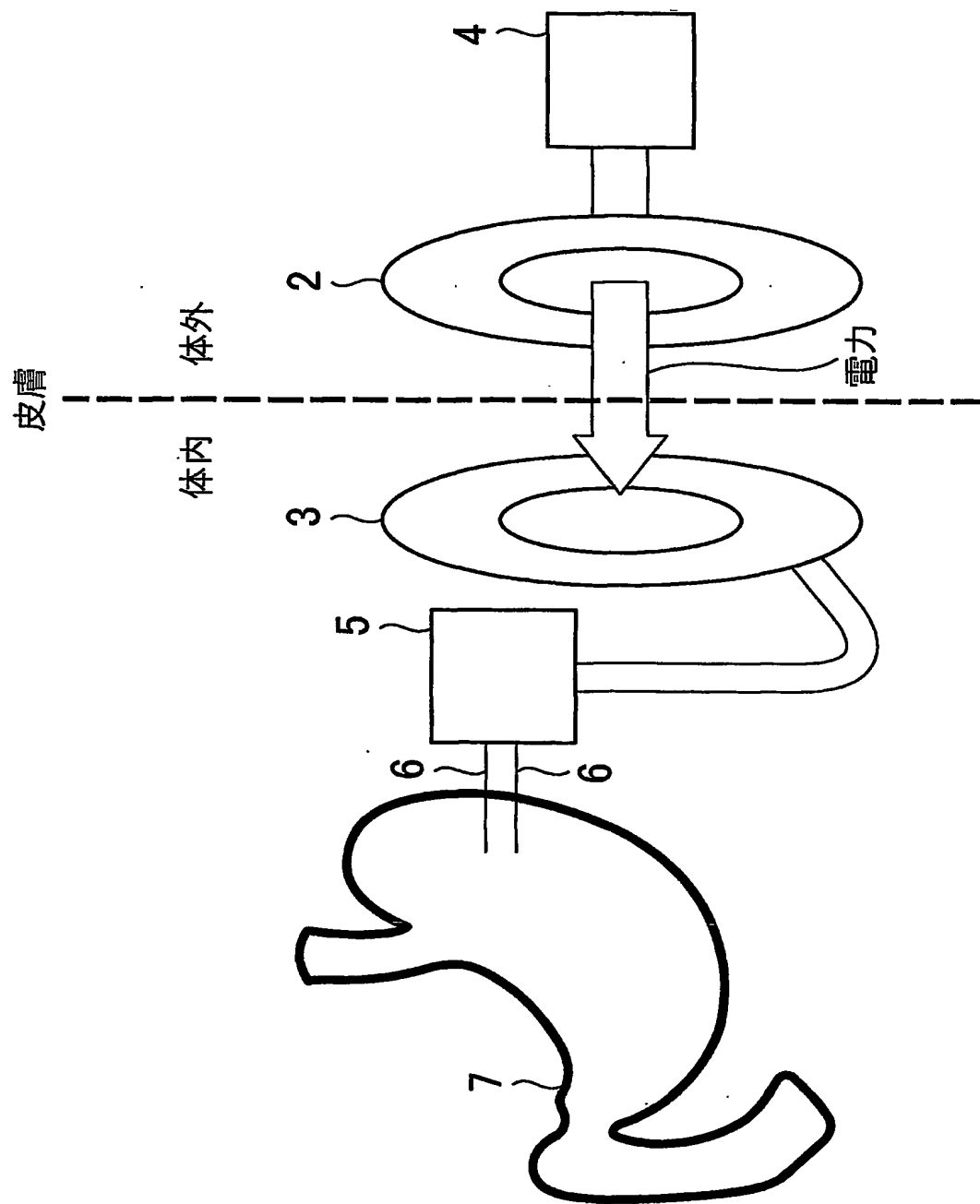


図 3

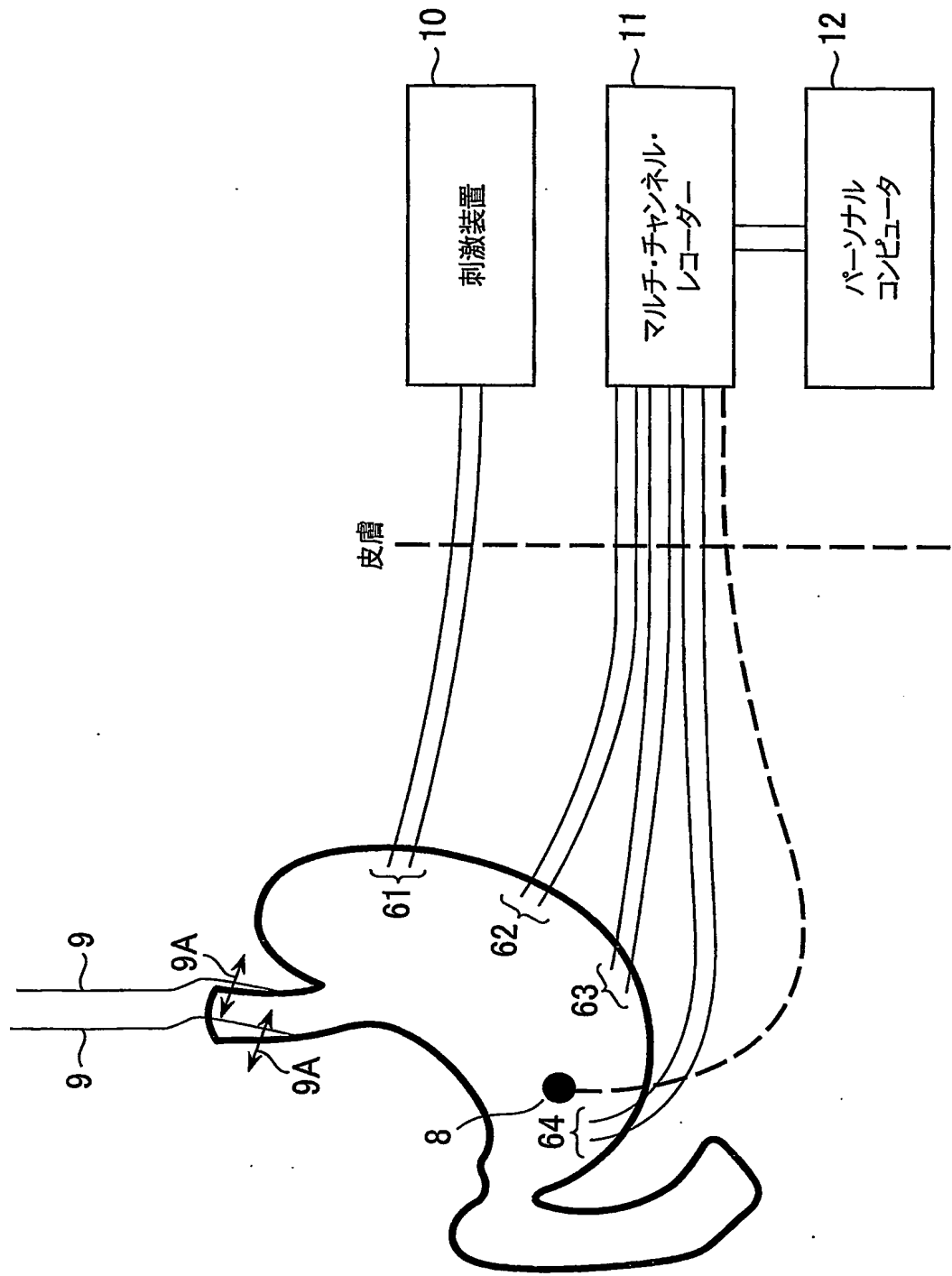
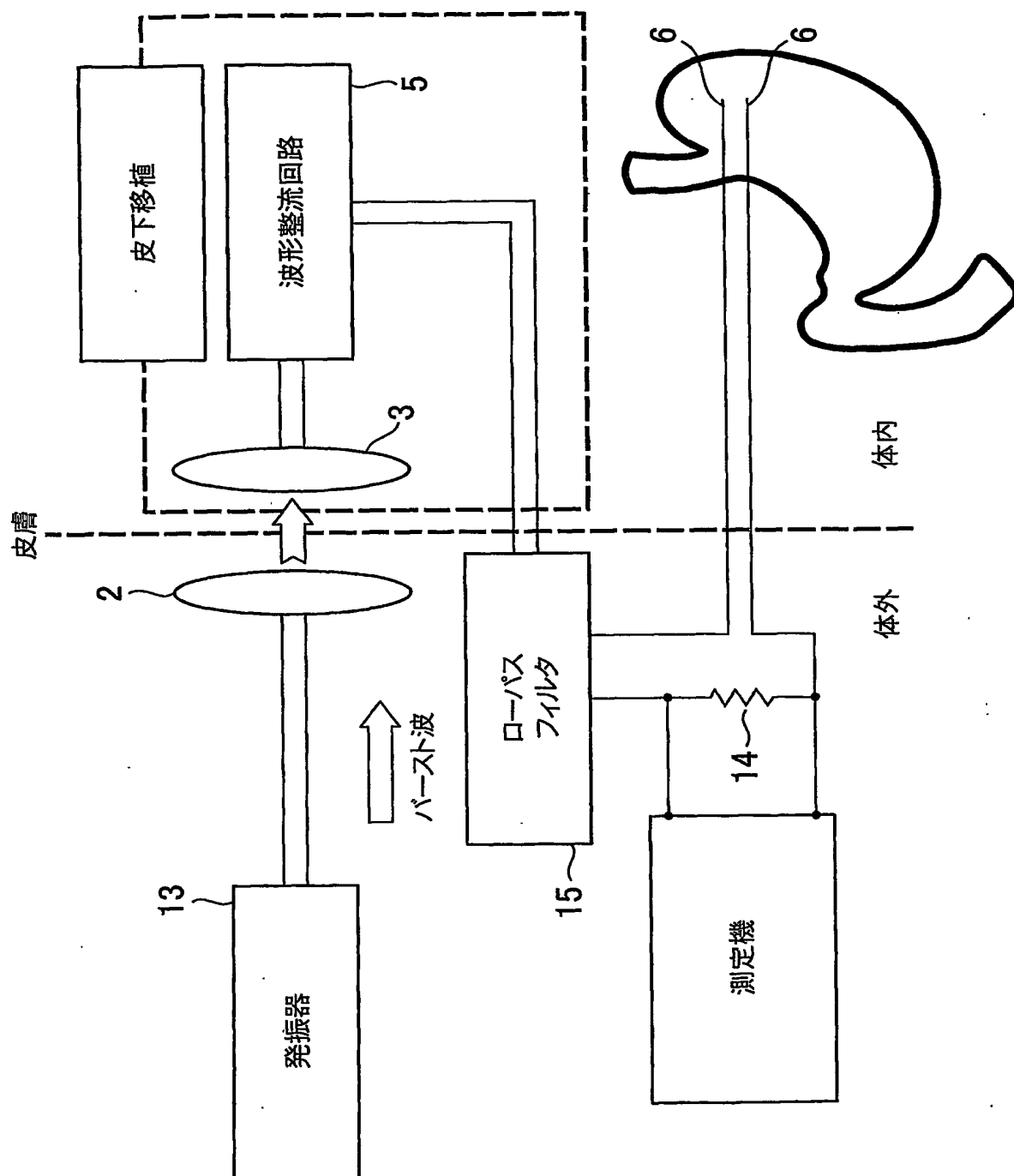


図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/16065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61N1/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61N1/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/76690 A1 (THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM), 18 October, 2001 (18.10.01), Full text; Figs. 1 to 16 & JP 2003-530169 A & EP 1272250 A	1, 2
Y	JP 8-52229 A (NEC Corp.), 27 February, 1996 (27.02.96), Full text; Figs. 1 to 8 (Family: none)	1, 2
A	US 5540730 A (Cyberonics, Inc.), 30 July, 1996 (30.07.96), Full text; Figs. 1 to 6 (Family: none)	1, 2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 27 February, 2004 (27.02.04)	Date of mailing of the international search report 16 March, 2004 (16.03.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16065

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94/00188 A1 (Cyberonics, Inc.), 06 January, 1994 (06.01.94), Full text; Figs. 1 to 5 & JP 8-500995 A	1, 2
A	US 4044775 A (Medtronic, Inc.), 30 August, 1977 (30.08.77), Full text; Figs. 1, 2 & JP 52-132582 A & DE 2719028 A & FR 2349340 A & CH 617591 A	1, 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/16065

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 3, 4

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 3, 4 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61N1/36

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61N1/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/76690 A1 (THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 2001. 10. 18 全文, 第1-16図 & JP 2003-530169 A & EP 1272250 A	1, 2
Y	JP 8-52229 A (日本電気株式会社) 1996. 02. 27 全文, 第1-8図 (ファミリーなし)	1, 2

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 02. 2004

国際調査報告の発送日

16. 3. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

北村 英隆

3 E

9328

電話番号 03-3581-1101 内線 3345

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5540730 A (Cyberonics, Inc.) 1996. 07. 30 全文, 第1-6図 (ファミリーなし)	1, 2
A	WO 94/00188 A1 (CYBERONICS, INC.) 1994. 01. 06 全文, 第1-5図 & JP 8-500995 A	1, 2
A	US 4044775 A (Medtronic, Inc.) 1977. 08. 30 全文, 第1, 2図 & JP 52-132582 A & DE 2719028 A & FR 2349340 A & CH 617591 A	1, 2

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3, 4 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 3 は、手術又は治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.